

537721
164
5382

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office

出 願 年 月 日
Date of Application:

2002年 8月28日

出 願 番 号
Application Number:

特願2002-248810

[ST.10/C]:

[JP2002-248810]

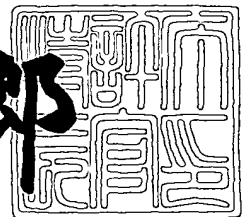
出 願 人
Applicant(s):

株式会社トキワ漢方製薬

2003年 6月12日

特 許 庁 長 官
Commissioner,
Japan Patent Office

太田信一郎



出証番号 出証特2003-3046025

【書類名】 特許願

【整理番号】 182557

【提出日】 平成14年 8月28日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 A61K 35/56
A61K 35/78
A23L 1/30

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府堺市茶山台3丁39-13

【氏名】 松井 松太郎

【発明者】

【住所又は居所】 三重県名張市百合が丘西3-130

【氏名】 久留宮 元

【特許出願人】

【識別番号】 591078804

【住所又は居所】 大阪府大阪市住吉区我孫子東2丁目10番8号

【氏名又は名称】 株式会社トキワ漢方製薬

【代理人】

【識別番号】 100062144

【弁理士】

【氏名又は名称】 青山 蓓

【選任した代理人】

【識別番号】 100086405

【弁理士】

【氏名又は名称】 河宮 治

【選任した代理人】

【識別番号】 100106231

【弁理士】

【氏名又は名称】 矢野 正樹

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 013262

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 0010083

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 カキおよび朝鮮人参の抽出物を含有してなる男性不妊予防用または治療用の医薬組成物および健康食品

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 カキおよび朝鮮人参の抽出物を有効成分として含有する男性不妊予防用または治療用の医薬組成物。

【請求項 2】 カキおよび朝鮮人参の抽出物を有効成分として含有する男性不妊予防用または治療用の健康食品。

【請求項 3】 カキおよび朝鮮人参の抽出物を有効成分として含有する精子数を増加させるための医薬組成物。

【請求項 4】 カキおよび朝鮮人参の抽出物を有効成分として含有する精子運動量を増加させるための医薬組成物。

【請求項 5】 カキおよび朝鮮人参の抽出物を有効成分として含有する精子数を増加させるための健康食品。

【請求項 6】 カキおよび朝鮮人参の抽出物を有効成分として含有する精子運動量を増加させるための健康食品。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は男性不妊予防用または治療用の医薬組成物および健康食品に関する。さらに詳細には、本発明は、簡便に摂取することができる、カキおよび朝鮮人参の抽出物を含有してなる男性不妊予防用または治療用の医薬組成物または健康食品に関する。

【0002】

【従来技術】

不妊夫婦間の男性側の原因による不妊（男性不妊）の発生頻度は、産婦人科および泌尿器科の医師の報告から、一般的に 30～50%といわれている。この男性不妊の原因の 90%近くが精子に関連し、とりわけ精子減少症、精子無力症、無精子症等の疾患による。そこで、精子数を増加させ、簡便に摂取し得る男性不

妊の予防または治療薬の開発が期待されている。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】

本発明の目的は、簡便に摂取でき、男性不妊を有効に予防または治療し得る医薬組成物ないしは同様の効果を有する健康食品を提供することにある。

【0004】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは上記課題に鑑みて鋭意検討した結果、天然物に由来するカキおよび朝鮮人参の混合物が、意外にも男性不妊の予防または治療効果につき優れた効果を示すことを見出し、本願発明を完成するに至った。

【0005】

すなわち、本発明は、（１）カキおよび朝鮮人参の抽出物を有効成分として含有する男性不妊予防または治療用の医薬組成物を提供するものである。

また、本発明は、（２）カキおよび朝鮮人参の抽出物を有効成分として含有する男性不妊予防または治療用の健康食品を提供するものである。

さらに、本発明は、（３）カキおよび朝鮮人参の抽出物を有効成分として含有する精子数を増加させるための医薬組成物を提供するものである。

また、本発明は、（４）カキおよび朝鮮人参の抽出物を有効成分として含有する精子運動量を増加させるための医薬組成物を提供するものである。

さらに、本発明は、（５）カキおよび朝鮮人参の抽出物を有効成分として含有する精子数を増加させるための健康食品を提供するものである。

また、本発明は、（６）カキおよび朝鮮人参の抽出物を有効成分として含有する精子運動量を増加させるための健康食品を提供するものである。

【0006】

【発明の実施の形態】

以下、本発明の医薬組成物および健康食品を説明する。

本発明の医薬組成物および健康食品は、カキおよび朝鮮人参の抽出物の混合物を有効成分として含有する。

【0007】

本発明の有効成分として使用するカキ抽出物は、真ガキ (*Crassostrea gigas*) から得られる。かかる抽出物は、真ガキを酵素分解して得られる。

【0008】

真ガキを酵素分解するに際しては、例えば、アスペルギルス・ニガー (*Aspergillus niger*) 由来、アスペルギルス・オリザエ (*Aspergillus oryzae*) 由来、*Aspergillus* sp 由来、*Bacillus* sp 由来、またはリゾプス・ニベウス (*Rhizopus niveus*) 由来の酸性プロテアーゼ；バチルス・ザブチルス (*Bacillus subtilis*) 由来、*Bacillus* sp 由来、アスペルギルス・オリザエ (*Aspergillus oryzae*) 由来、アスペルギルス・メリウス (*Aspergillus melleus*) 由来、パイナップル・カネリー (*Pineapple cannery*) 由来、またはカリカ・パパイア (*Carica papaya*) 由来の中性プロテアーゼ；バチルス・ザブチルス (*Bacillus subtilis*) 由来、または *Bacillus* sp 由来のアルカリ性プロテアーゼなどの酵素を単独で、または2種以上を組み合わせ用い、水中にて、通常40～80℃で1～10時間処理する。該処理は、例えば、酵素反応缶中で行う。かかる処理によって、酵素分解物や水溶性成分が水中に溶解する。次いで、例えば、真空回転濾過装置などで濾過し、高速遠心分離することによって水溶性エキスを得、これをフィルタープレスおよび真空濃縮装置を使用して、ろ過し、濃縮して濃縮エキスを得、これをさらに凍結乾燥法や噴霧乾燥法によって乾燥することにより粉末（カキエキスパウダー）を得る。

【0009】

かく調製されるカキエキスパウダーには、総アミノ酸や遊離アミノ酸、例えば、タウリン、プロリン、アルギニンが多量に含まれる。

【0010】

本発明において有効成分として使用するカキ抽出物とは、これらの濃縮工程におけるいずれの段階の濃縮物をも意味し、例えば、上記の水溶性エキス、濃縮エキス、またはカキエキスパウダーとして医薬組成物または健康食品に処方化し得る。

【0011】

本発明の有効成分として使用する朝鮮人参抽出物は、ウコギ科 (*Araliaceae*)

のオタネジンジン (*Panax ginseng*) の根茎・細根を水または、10～90%含水アルコール、90～100%エタノールで抽出し、ろ過し、濃縮して、乾燥する工程を経て得ることができる。

【0012】

朝鮮人参抽出物は、原生薬比1:1～1:100のいずれの比のものを用いてもよいが、1日量の原生薬として600mg～30,000mgを服用することが望ましい。

【0013】

朝鮮人参を抽出するための原料としては、シベリア産、中国産、韓国産、北朝鮮産、米国産、日本国産およびカナダ産等のいずれの地域から採取されたものでも使用可能であり、1年以上の栽培経過年数を有するものが使用可能である。

【0014】

乾燥後粉末化した朝鮮人参は、80%以上のエタノールに溶解後、吸着樹脂またはカラム分離の操作により得られたエキスをろ過し、濃縮し、乾燥して、主成分の人参サポニンを高含量で含有する乾燥エキスを得ることができる。

【0015】

朝鮮人参乾燥エキスの人参サポニン含量は、0.2～90.0%の範囲内にあり、1日服用量として原生薬600mg～30,000mgであることが望ましい。

【0016】

上記で得られたカキ抽出物および朝鮮人参抽出物の混合物を所望の比率で混合して、混合物を得ることができる。配合比は、効果の観点より重量比で、カキ抽出物:朝鮮人参抽出物=4,000:5～4,000:600の範囲が好ましい。

【0017】

かかる混合物は、公知方法により、液体物は乾燥後に、乾燥物はそのまま顆粒化または錠剤化して、顆粒分包品または錠剤分包品とすることができる。顆粒化または錠剤化に際しては、例えば、乳糖、デキストリン、デンプン、セルロースなどの賦形剤を使用することができる。別法として、かかる抽出物は適当な瓶(

ガラス、缶、防湿ファイバー紙類）に充填することもできる。

【0018】

本発明の医薬組成物に配合されるカキ抽出物および朝鮮人参抽出物の合計量は、1回服用量当たり200mg～4,600mgの範囲である。

【0019】

また、本発明の医薬組成物は、1錠当たりのカキ抽出物および朝鮮人参抽出物の合計量が100mg～400mgである錠剤の場合、1～20錠／回を朝、昼、夕食の1日3回、食前に服用するのが好ましい。また、1包当たりのカキ抽出物および朝鮮人参抽出物の合計量が500～5,000mgである顆粒の場合、1～4包／回を朝、昼、夕食の1日3回、食前に服用するのが好ましい。さらに、1ml製剤当たりのカキ抽出物および朝鮮人参抽出物の合計量が0.4～230mgである液剤の場合、20～500ml／回を朝、昼、夕食の1日3回、食前に服用するのが好ましい。

【0020】

また、本発明の健康食品は、前記したごとくに得られる混合物と前記したごとき賦形剤、添加剤とで補助食品の形態（細粒化分包、固型丸粒、三角粒など）、あるいは水溶液中に再溶解してドリンク中に配合した形態または濃縮液として分包とすることができる。

【0021】

なお、本発明の医薬組成物および健康食品の有効成分であるカキ抽出物および朝鮮人参抽出物は食品由来の成分であって毒性や副作用は考えられず、しかも以下の実施例に示すごとく、それらの混合物は、優れた男性不妊治療効果を有する。

【0022】

【実施例】

以下に、調製例および実施例を挙げて本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

【0023】

調製例1 カキ抽出物

広島産の養殖真ガキ (*Crassostrea gigas*) 2, 0 0 0 k g を、*Bacillus* sp 由来および *Aspergillus oryzae* 由来の中性プロテアーゼ (オリエンターゼ 9 0 N, O N S ; 阪急バイオインダストリー株式会社製) と *Bacillus* sp 由来および *Aspergillus* sp 由来の酸性プロテアーゼ群 (オリエンターゼ 2 0 A ; 阪急バイオインダストリー株式会社製) との混合物を用い、酵素反応缶中、水中にて、6 0 °C で 7. 5 時間処理した。次いで、真空回転濾過装置で濾過し、6, 0 0 0 r p m にて 1 時間高速遠心分離して水溶性エキスを得た。この水溶性エキスをフィルタープレスおよび真空濃縮装置によって濃縮して濃縮エキスを得た。最後にこの濃縮エキスを凍結乾燥して粉末 (カキエキスパウダー) 1 2 0 k g を得た。

【 0 0 2 4 】

調製例 2 朝鮮人参抽出物

5 m m 以下に切断した中国吉林省産の 3 年根の鬚根および選定はねの朝鮮人参 1 0 0 k g を 6 5 重量%エタノール水溶液 5 0 0 k g 中で 7 5 ± 5 °C にて 2 時間攪拌しつつ抽出した。得られた抽出液を固液分離して液部を回収した。液部をフィルタープレスにより澄明な液とした。次いで、濃縮器にて液部中のエタノールを蒸散させ、水に置換して、液部を固形分含量 1 0 % 以下まで濃縮した。濃縮液の上部に朝鮮人参特有の油分が析出するので、遠心分離器により液液固分離し、この油分を含む上部液部を除去した。得られた下部液部を H P - 2 0 樹脂 (三菱化成 (株) 製) を充填したステンレスカラムを通過させることによって、H P - 2 0 樹脂に人参サポニンを吸着させた。吸着後、カラムにイオン交換水を通過させることによって、該樹脂を洗浄して、水溶性不純物を除去した。次いで、該カラムに 2 0 重量%エタノール水溶液を通過させることによって、低アルコール溶解性の不純物を溶出させ、カラムを洗浄した。洗浄後、7 0 重量%エタノール水溶液を通過させることによって、樹脂に吸着している人参サポニンを溶出させ、次いで、濃縮した。得られた濃縮エキスを凍結乾燥して、粉末 1 k g (朝鮮人参抽出物および人参サポニンを 8 0 重量%含有) を得た。

【 0 0 2 5 】

実施例 1

調製例 1 で得られたカキ抽出物 2 0 0 m g、調製例 2 で得られた朝鮮人参抽出

物 2 0 m g、還元麦芽糖水飴 2 0 m g、デキストリン 1 0 m g および ショ糖脂肪酸エステル 1 0 m g を混合し、造粒し、乾燥し、次いで、6 0 メッシュにて篩過した後、常法に従って錠剤形態（六角錠、丸錠または三角錠）の本発明の医薬組成物を得た。

【 0 0 2 6 】

実施例 2

調製例 1 で得られたカキ抽出物 3 0 0 m g、調製例 2 で得られた朝鮮人参抽出物 5 0 m g、還元麦芽糖水飴 3 0 m g、結晶セルロース 1 0 m g および ショ糖脂肪酸エステル 1 0 m g を混合し、造粒し、乾燥し、次いで、6 0 メッシュにて篩過した後、常法に従って錠剤形態（六角錠、丸錠または三角錠）の本発明の健康食品を得た。

【 0 0 2 7 】

実施例 3

調製例 1 で得られたカキ抽出物 1, 5 0 0 m g、調製例 2 で得られた朝鮮人参抽出物 1 5 0 m g、還元麦芽糖水飴 5 0 0 m g、デキストリン 1 5 0 m g および CMC-Ca 2 0 0 m g を混合し、造粒し、乾燥し、次いで、1 0 ~ 6 0 メッシュにて篩過した後、常法に従って顆粒化して顆粒剤形態の本発明の医薬組成物を得た。

【 0 0 2 8 】

実施例 4

調製例 1 で得られたカキ抽出物 1, 5 0 0 m g、調製例 2 で得られた朝鮮人参抽出物 5 0 m g、還元麦芽糖水飴 3 0 0 m g、デキストリン 5 0 m g および CMC-Ca 1 0 0 m g を混合し、造粒し、乾燥し、次いで、1 0 ~ 6 0 メッシュにて篩過した後、常法に従って顆粒化して顆粒剤形態の本発明の健康食品を得た。

【 0 0 2 9 】

実施例 5

調製例 1 で得られたカキ抽出物 2 2, 5 0 0 m g および調製例 2 で得られた朝鮮人参抽出物 1 8 0 m g を蒸留水で溶解し、全量を 3 0 m l とした。それをスポ

イド付き 3 0 m l 用ガラス製瓶に充填し、液剤形態の本発明の医薬組成物を得た。

【 0 0 3 0 】

実施例 6

調製例 1 で得られたカキ抽出物 1 8, 0 0 0 m g および調製例 2 で得られた朝鮮人参抽出物 9 0 0 m g を蒸留水で溶解し、全量を 3 0 m l とした。それをスライド付き 3 0 m l 用ガラス製瓶に充填し、液剤形態の本発明の健康食品を得た。

【 0 0 3 1 】

試験例

ヒトの精子数および精子運動量に対する効果

カキ抽出物および朝鮮人参抽出物の混合物服用後の精子数および精子運動量の改善効果および安全性につき、ヒトを対象として試験を実施した。

【 0 0 3 2 】

1. 試験方法

被験薬剤：(A) 1 錠中、カキ抽出物 2 0 0 m g を含有する錠剤、

(B) 1 錠中、カキ抽出物 2 0 0 m g および朝鮮人参抽出物
2 0 m g を含有する錠剤

投 与 量：1 0 錠／回（朝および夕の 1 日 2 回）

服用期間：4 週間

被験者数：(1) カキおよび朝鮮人参の各抽出物の混合物服用群

（うち、精子減少症者 3 名を含む）、

(2) カキ抽出物服用群（うち、精子減少症者 2 名を含む）

(3) 対照群（被験薬剤を服用せず）

の各男性 6 名、合計 1 8 名

測定時期：被験薬剤服用前、服用後 2 および 4 週間

試料採取：被験者の精液試料は、自慰行為により採取。但し、被験者は、主として精子密度を均質とするために試料採取前 3 日間射精しなかった。

測定方法：精子数は、顕微鏡により計測し、精子運動量は、顕微鏡を介する

ビデオ撮影により運動量を測定。

判定方法：服用後 2 および 4 週間の各群において、精子数および精子運動量につき比較した。

【 0 0 3 3 】

2. 試験結果

かかる被験薬剤服用前後の各被験者の精子数および精子運動量の経時変化を各々、表 1 および表 2 に示す。

【 0 0 3 4 】

【表1】

表1. ヒトの精子数に対する効果

| 群 | 被験者 番号 | 服用前 | | 服用後2週間 | | 服用後4週間 | |
|-------------|-----------|------------------|------------|--------|------------|--------|------------|
| | | 精子数 ^a | 増加率 (%) | 精子数 | 増加率 (%) | 精子数 | 増加率 (%) |
| 対照 (無服用) | 1 | 58 | 100 | 55 | 95 | 56 | 97 |
| | 2 | 55 | 100 | 52 | 95 | 51 | 93 |
| | 3 | 129 | 100 | 109 | 84 | 114 | 88 |
| | 4 | 63 | 100 | 65 | 103 | 61 | 97 |
| | 5 | 66 | 100 | 65 | 98 | 64 | 97 |
| | 6 | 99 | 100 | 85 | 86 | 87 | 88 |
| | | 平均 | 100 | | 93.5 | | 93.3 |
| | | 標準誤差 | 0.00 | | 7.23 | | 4.41 |
| 被検薬剤A 服用 | 7 | 65 | 100 | 60 | 92 | 66 | 102 |
| | 8 | 73 | 100 | 85 | 116 | 85 | 116 |
| | 9 | 85 | 100 | 90 | 106 | 92 | 108 |
| | 10 | 38 | 100 | 46 | 121 | 53 | 139 |
| | 11 | 103 | 100 | 119 | 116 | 119 | 116 |
| | 12 | 6 | 100 | 7 | 117 | 12 | 200 |
| | | 平均 | 100 | | 111.3 | | 130.2 |
| | | 標準誤差 | 0.00 | | 10.69 | | 36.44 |
| 被検薬剤B 服用 | 13 | 85 | 100 | 82 | 96 | 95 | 112 |
| | 14 | 79 | 100 | 92 | 116 | 93 | 118 |
| | 15 | 37 | 100 | 46 | 124 | 61 | 165 |
| | 16 | 18 | 100 | 43 | 239 | 67 | 372 |
| | 17 | 87 | 100 | 93 | 107 | 109 | 125 |
| | 18 | 25 | 100 | 56 | 224 | 63 | 252 |
| | | 平均 | 100 | | 151.0 | | 190.7 |
| | | 標準誤差 | 0.00 | | 63.23 | | 103.04 |

^a 精子数 (×10⁶個/ml)

【0035】

【表 2】

表 2. ヒトの精子運動量に対する効果

| 群 | 被験者 番号 | 服用前 | | 服用後 2 週間 | | 服用後 4 週間 | |
|--------------|-----------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| | | 運動量 (%) | 増加率 (%) | 運動量 (%) | 増加率 (%) | 運動量 (%) | 増加率 (%) |
| 対照 (無服用) | 1 | 55 | 100 | 50 | 91 | 53 | 96 |
| | 2 | 65 | 100 | 63 | 97 | 65 | 100 |
| | 3 | 95 | 100 | 90 | 95 | 85 | 89 |
| | 4 | 55 | 100 | 65 | 118 | 58 | 105 |
| | 5 | 60 | 100 | 55 | 92 | 57 | 95 |
| | 6 | 85 | 100 | 85 | 100 | 81 | 95 |
| | | 平均 | 100 | | 98.8 | | 96.7 |
| | | 標準誤差 | 0.00 | | 9.95 | | 5.39 |
| 被験薬剤 A 服用 | 7 | 55 | 100 | 75 | 136 | 77 | 140 |
| | 8 | 55 | 100 | 65 | 118 | 67 | 122 |
| | 9 | 60 | 100 | 65 | 108 | 70 | 117 |
| | 10 | 50 | 100 | 65 | 130 | 73 | 146 |
| | 11 | 65 | 100 | 80 | 123 | 82 | 126 |
| | 12 | 15 | 100 | 20 | 133 | 30 | 200 |
| | | 平均 | 100 | | 124.7 | | 141.8 |
| | | 標準誤差 | 0.00 | | 10.50 | | 30.54 |
| 被験薬剤 B 服用 | 13 | 79 | 100 | 83 | 105 | 90 | 114 |
| | 14 | 95 | 100 | 98 | 103 | 96 | 101 |
| | 15 | 65 | 100 | 70 | 108 | 85 | 131 |
| | 16 | 75 | 100 | 71 | 95 | 79 | 105 |
| | 17 | 90 | 100 | 95 | 106 | 96 | 107 |
| | 18 | 55 | 100 | 75 | 136 | 89 | 162 |
| | | 平均 | 100 | | 108.8 | | 120.0 |
| | | 標準誤差 | 0.00 | | 14.05 | | 23.13 |

【0036】

精子数は、被験薬無服用である対照群において、試験期間にわたって増加は認められなかったが、被験薬剤服用群において、服用前に比較して、服用後 2 および 4 週間に増加が認められた。カキ抽出物服用群では、投与前 (100%) に比較し、服用後 2 および 4 週間後に、精子数が、各々、111.3% および 130.2% に増加し、さらに、カキおよび朝鮮人参の各抽出物の混合物服用群では、服用後 2 および 4 週間後に、精子数が、各々、151.0% および 190.7% と顕

著に増加した。一方、精子運動量は、かかる混合物服用群では、カキ抽出物服用群に比較し、低率であるものの、服用 2 および 4 週間後に、各々、108.8 および 120.0% の増加率を示した。かくのごとく、カキおよび朝鮮人参各抽出物の混合物を服用した群において、精子数および精子運動量の増加（改善）作用が認められ、さらに、精子数の増加は、カキ抽出物の単独服用に比較して一層顕著なものであった。なお、被験薬剤を服用した被験者において、腹痛、下痢、発熱、肝障害およびその他の異常は認められなかった。

【0037】

かくして、本発明のかかる混合物は、造精機能障害、精子異常などの原因によって起こる男性不妊症の有効な予防および治療効果を奏することが判明した。

【0038】

【発明の効果】

本発明によれば、簡便に摂取でき、有効な男性不妊症の予防および治療効果を奏し得る医薬組成物および健康食品が提供できる。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 簡便に摂取でき、男性不妊症を有効に予防または治療し得る医薬組成物または健康食品を提供する。

【解決手段】 カキおよび朝鮮人参の抽出物を配合する。

【選択図】 なし

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [591078804]

| | |
|----------|-----------------------|
| 1. 変更年月日 | 1991年 4月17日 |
| [変更理由] | 新規登録 |
| 住 所 | 大阪府大阪市住吉区我孫子東2丁目10番8号 |
| 氏 名 | 株式会社トキワ漢方製薬 |